


ABSORBER AND ABSORBING DEVICE FOR TREATING WHOLE BLOOD

Publication number: JP2029260 (A)

Also published as:

Publication date: 1990-01-31

 JP2814399 (B2)

Inventor(s): KURODA TORU; INAMA NORIO +

Applicant(s): ASAHI MEDICAL CO +

Classification:

- international: **A61M1/18; A61M1/34; A61M1/36; A61M1/16; A61M1/34; A61M1/36; (IPC1-7): A61M1/34**

- European:

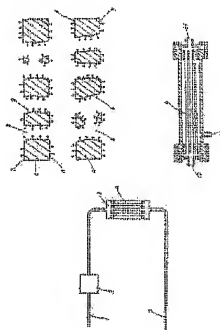
Application number: JP19890075205 19890329

Priority number(s): JP19890075205 19890329; JP19880081276 19880404

Abstract of JP 2029260 (A)

PURPOSE: To make it possible to remove detrimental substance from body fluid with a high degree of efficiency and a high selectivity and to enable whole blood to be directly treated by ensuring hollow parts in a hollow fiber-like totally porous body as a blood passage, and by fixing ligand in a large amount with substantial uniformity.

CONSTITUTION: Blood introduced through a blood inlet port 1 is fed by a blood transferring means 2 into a whole blood treating absorber 3 in which blood is fed through the inner surface 6 of a hollow fiber-like porous body.; Accordingly, a blood plasma component having a size which is less than the diameter of the thin holes in a thin hole part 8 of the hollow fiber-like porous body flows through the inner surface 6 into the thin hole part 8 and merges into a blood corpuscle component having a thick concentration and flowing down along the inner surface 6. The whole blood treating porous body 4 is fixed at its inner surface 6 and outer surface 7 and the thin hole part 8, entirely with ligand 9 which interacts with detrimental substance to be absorbed during the blood plasma passing through the thin hole part 8 so that the substance is absorbed. Further, blood corpuscle component from which the detrimental substance is absorbed, is led out from the blood discharge outlet port 5.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑫ 公開特許公報(A) 平2-29260

⑬ Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)1月31日

A 61 M 1/34

3 1 1

7819-4C

審査請求 未請求 請求項の数 11 (全10頁)

⑮ 発明の名称 全血処理用吸着器および吸着装置

⑯ 特 願 平1-75205

⑰ 出 願 平1(1989)3月29日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)4月4日日本(JP)⑲ 特願 昭63-81276

⑳ 発 明 者 黒 田 徹 大分県大分市大字里2620番地 旭メデイカル株式会社内
 ㉑ 発 明 者 稲 摩 徳 生 大分県大分市大字里2620番地 旭メデイカル株式会社内
 ㉒ 出 願 人 旭メデイカル株式会社 東京都千代田区内幸町1丁目1番1号
 ㉓ 代 理 人 弁理士 佐々木 俊哲

明 細 書

1. 発明の名称

全血処理用吸着器および吸着装置

2. 特許請求の範囲

(1) 中空糸状全多孔体がほぼ平行に多数本集束され、その両末端が中空部を開口した状態で接着固定され、さらに該両末端にそれぞれに液密に固定された血液の出入口を備えた全血処理用吸着器であって、かつ該全多孔体の全表面に被吸着物質と相互作用を成すリガンドが実質上均一に固定されている全血処理用吸着器。

(2) リガンドが抗原性の低い物質である請求項1記載の全血処理用吸着器。

(3) リガンドが中空糸状全多孔体に対し共有結合により固定されている請求項1または2記載の全血処理用吸着器。

(4) リガンドが疎水性化合物である請求項1〜3のいずれか1つに記載の全血処理用吸着器。

(5) リガンドがポリアニオンである請求項1〜3のいずれか1つに記載の全血処理用吸着器。

(6) 中空糸状全多孔体の平均孔径が0.005 μm 以上、3 μm 以下である請求項1〜5のいずれか1つに記載の全血処理用吸着器。

(7) 中空糸状全多孔体の平均孔径が0.01 μm 以上、2 μm 以下である請求項1〜5のいずれか1つに記載の全血処理用吸着器。

(8) 中空糸状全多孔体の平均有効長(L)と平均内径(D)の間に $L/D \geq 2000 \text{ mm}^{-1}$ の関係式が成立する請求項1〜7のいずれか1つに記載の全血処理用吸着器。

(9) 外筒容器に少なくとも1つの開口部を備えた請求項1〜8のいずれか1つに記載の全血処理用吸着器。

(10) 血液導入口、血液導出口、血液導入口と血液導出口との間を連結する血液回路、血液導入口と血液導出口との間に設置され、血液回路が全血処理用吸着器内の中空糸全多孔体の内面に連通する様にされた全血処理用吸着器および血液導入口と該全血処理用吸着器との間に設置された血液輸送手段を有することを特徴とする全血処理用吸

著装置。

(11) 血液導入口、血液導出口、血液導入口と血液導出口との間を連結する血液回路、血液導入口と血液導出口との間に設置され、血液回路が全血処理用吸着器内の中空系全多孔体の内面に連通する様にされた全血処理用吸着器、該全血処理用吸着器内の中空系全多孔体の外面を全血処理用吸着器と血液導出口との間を結ぶ血液回路に連通させる血漿回路、血液回路に設置された血液輸送手段、および血漿回路に設置された血漿輸送手段を有することを特徴とする全血処理用吸着装置。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、体液中に存在する悪性物質を吸着する為の吸着材、吸着器および吸着装置に関するものであり、特に適当な抗凝固剤により抗凝固した全血を直接濾しても目詰まりし難い中空系状の吸着材、吸着器および吸着装置に関するものである。

近年、医学、特に内科学、血液学、免疫学、臨

牘を濾過器に通して、高分子量の悪性物質を除去しようとするもの等が挙げられる。

しかしながら、(2)、(3)の方法は、あくまでも全血と血漿を分離してから吸着または濾過の操作を行なうものである為、体液を流す為の回路が複雑であり、操作も煩雑であるのみならず、ブライミングポリウム(血球・血漿分離装置、吸着器または濾過器、血液回路、血漿回路等の容積)が大きくなる為、患者の体外に取り出す体液の量が多く、患者にとって負担が大きかった。

(1)の方法は、全血を処理できる為、回路は単純であり、操作も簡単であるが、活性炭は吸着選択性が悪く、また、細孔が小さいので大分子量の悪性物質はほとんど吸着できない。数多くの種類の疾患において、疾患の進行あるいは原因と密接な関係にある悪性物質が知られる様になり、更に該悪性物質を体液中より選択的に除去する要請が高まっているが、活性炭をベースとする吸着材は、この要求を満たす事ができない。これらの問題点を解決する目的で、中空繊維の内表面や外表

床検査法等の進歩により、疾患の原因あるいは進行と密接な関係を持っていると考えられる血液中の悪性物質が明らかになりつつある。例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症等の自己免疫疾患に対する自己抗体、免疫複合体、家族性高脂血症に対する低比重リポ蛋白質、超低比重リポ蛋白質、肝疾患で増加する中・低分子糖物質等である。

そこで、血液、血漿等の体液から上記悪性物質を選択的に吸着除去する事によって、上記のごとき疾患の症状を軽減せしめ、更には治癒を早める事が期待されている。

(従来の技術)

体液中の悪性物質を除去する目的で従来知られている技術としては、(1)活性炭あるいは親水性高分子材料で表面を被覆した活性炭により全血から悪性物質を除去しようとするもの、(2)全血を血球部分と血漿部分に分離し、血漿に含まれる悪性物質を吸着材により吸着除去しようとするもの、(3)、(2)と同様にして分離した血

漿に、抗体、抗原、酵素等を固定して対応する抗原、抗体等の悪性物質を吸着除去する事も試みられているが、中空系の細孔部分をも含めた多孔体全表面を利用したものはなく、吸着能力が低いため、未だ実用化されたものは無い。更に、これらの試みでは、抗原、抗体、酵素、蛋白質等不安定な生体物質をリガンドとして使用しているが、滅菌するとリガンドの活性が大幅に低下してしまったり、分解して抗原性を発現したり、血液と接触した場合の安全性等に問題が有った。

(発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は上記した問題点に鑑み、体液から上記悪性物質を高い効率、かつ高い選択性で除去でき、更に全血を直接処理できる、吸着器および吸着装置を提供する事にあり、滅菌による失活が少なく、生体にとって安全な、ブライミングポリウムが少なく、回路の単純な、操作が簡便な吸着器および吸着装置を提供する事にある。

(課題を解決する為の手段)

本発明者らは、上記目的に沿って鋭意検討した

結果、中空糸状全多孔体の中空部を血液通路として確保する事により、全血を直接処理しても粒子状吸着器で起りがちな血小板の粘着・凝集や血液凝固が起りにくく、全血がスムーズに流れ、さらに中空糸状全多孔体の全表面に被吸着物質と相互作用を成すリガンドを実質上均一に多量に固定する事により、悪性物質の吸着効率が驚く程高く、また吸着選択性も良好な、全血直接処理用吸着器および吸着装置の発明に至った。さらに全血を直接処理できる構成にする事により、従来の吸着器および装置とは比較にならない程、血液回路を単純化でき、操作も簡便になる事ができ、かつ、体外に取出す血液量（プライミングボリューム）を少なくする事を見出し、本発明に至った。

すなわち本発明は、中空糸状全多孔体が経腔平行に多数本集束され、その両末端が中空部を開口した状態で接着固定され、さらに該両末端にそれぞれに液密に固定された血液の出入口を備えた全血処理用吸着器であって、かつ該全多孔体の全表面に被吸着物質と相互作用を成すリガンドが実質

上均一に固定されている全血処理用吸着器であり、リガンドとして主体に抗原性の低い物質を採用し、これを共有結合により中空糸状全多孔体に固定する事により、より安全性の高い全血処理用吸着材とする事ができる。また、リガンドとして疎水性化合物を使用する場合には、自己抗体、免疫複合体等を選択的に吸着する事ができ、リガンドとしてポリアニオンを使用する場合には、低密度リボ蛋白質、超低比重リボ蛋白質、アナフィラトキシン等を選択的に吸着する事ができる。

本発明で言う中空糸状全多孔体とは、外観が中空糸状であって、中空部の構造体部分（以下細孔部と呼ぶ）の微細構造が膜の内表面から外表面に連通する多孔構造を実質上全体に持つものを言う。中空糸状全多孔体の全表面とは、中空糸状全多孔体の内表面、外表面および細孔内表面を含んだ、全表面の事を言う。

膜の孔径は、被吸着物質の大きさや形状によって自由に選べるが、被吸着物質が自由に通過できる孔径であり、かつ、被吸着物質が接触できる表

面が充分にあることが望ましい。平均孔径を水銀ポロジメータにより求めた孔径—空孔容積分曲線上で、全空孔容積の1/2の空孔容積を示す孔径として定義した時、本発明に使用される中空糸状全多孔体の平均孔径を、0.005から3 μ mの範囲にすることにより、特に血漿蛋白質の通過率を高めるため好ましく、更に好ましい平均孔径は0.01から2 μ mの範囲であり、0.02から1 μ mの範囲が望ましい。また膜の多孔構造の細孔表面積をBET式表面積測定装置を用い窒素吸着量から求めた値と定義する時、本発明に使用される中空糸状全多孔体の細孔表面積を5 m^2/g 以上にする事により悪性物質の吸着効率が高くなり好ましく、10 m^2/g 以上である事が更に好ましく、15 m^2/g 以上である事が望ましい。

さらに、吸着器に組込まれる中空糸状全多孔体の平均有効長（L）と平均内径（D）との間に $L/D^2 \geq 2000 \text{ mm}^{-1}$ の関係式を成立させる構成とする事により、非常に有効に血漿成分を中空糸状全多孔体と外筒容器内の空隙に流出させる

事ができるため好ましい。

中空糸全多孔体の平均有効長とは、外筒容器に両末端を接着固定する接着部位間の中空糸多孔体の長さであり、中空糸状全多孔体において接着剤等により被覆されていない部分の平均的長さと言う。

$L/D^2 \geq 2000 \text{ mm}^{-1}$ にすることにより、多量の血漿が中空糸状全多孔体の細孔内も含むリガンドの固定された表面に接する事ができ、血漿成分から悪性物質の吸着効率を大幅に向上させる事ができる。またこの様に血漿成分を有効に中空糸状全多孔体外に流出させる能力を備える事により、吸着器内の中空糸状全多孔体中空部の血液流路の上流から中流側での血球成分の全血に対する比率（ヘマトクリット）が徐々に高くなり、血液の粘性抵抗が増加し、この抵抗が適度の濾過圧を与え、さらに血漿成分を有効に中空糸状全多孔体外に取出す原動力として働き、血漿成分のリガンドへの接触量が増加し、吸着効率を高める。さらに、吸着器内の中空糸状全多孔体中空部の血液流

路の下流では、上流から中流で中空系状全多孔体外側と外筒容器内側の空腔に搬出された血漿成分が上・中流の中空系状全多孔体の中空部の血流粘性抵抗により生じた血漿圧により、中空系状全多孔体中空部に流入し、高められたヘマトクリットの血液と混合され、吸着器の血液出口に搬出される。この時、つまり、中空系状全多孔体外に流出する時、相当量の悪性物質が吸着除去された血漿は、中空系全多孔体中空部に流入する時、再びリガンドと接触し、悪性物質を完全に除去する事が出来る。

さらに外筒容器に少なくとも1つの開口部を備える事により、悪性物質が吸着除去された血漿を吸着器外に一旦取出し、吸着器より下流の血液流路にもどすこともできる。

中空系状全多孔体の内径は、ブライミングボリュームの減少、血漿分離効率の向上から、小内径が好ましく、全血の通過できる大きさが有れば良く、100 μ mから1000 μ mである事が好ましく、150 μ mから400 μ mが更に好まし

い。中空系状全多孔体の厚みは、血漿分離効率を実用上損なわない範囲で大きい方が細孔内表面積を大きくでき好ましく、10 μ m以上が好ましく、50 μ mから500 μ mが更に好ましく、50 μ mから200 μ mが望ましい。

中空系状全多孔体の素材としては、セルロース、セルロース誘導体、ポリビニルアルコール、エチレン-ビニルアルコール共重合体等の親水性材料、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリスルホン、ポリテトラフルオロエチレン等の疎水性材料のいずれでも使用できるが、疎水性材料の場合は水系液体の通過が困難である為、親水性材料のコーティング、化学処理による表面親水化、プラズマ処理による表面親水化等の方法により親水化処理する事が好ましい。また、被吸着物質と相互作用を成すリガンドを固定する為には、中空系状全多孔体表面にリガンドを固定し易い水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の官能基を有している事が好ましいが、プラズマ処理、リガンドの包埋コーティング等の方法でリガンドを

固定できるので無くても良い。

中空系状全多孔体の製造方法としては、浸式助弁法、乾式助弁法、熔融助弁法等通常公知の方法で製造でき限定されるものではないが、小内径中空系の内表面細孔徑制御のし易さ、細孔内表面積増大時の中空系状多孔体の機械的強度、等より結晶性高分子の熔融助弁による中空系賦形後の延伸開孔法が好ましく、さらにポリオレフィンの延伸開孔法がリガンド固定化反応時の耐薬品性から好ましい。

リガンドを中空系状全多孔体表面に固定する方法は、共有結合、イオン結合、物理吸着、包埋、膜表面への沈殿不溶化等あらゆる公知の方法を用いる事ができるが、リガンドの溶出性よりみて、共有結合により、固定、不溶化するものが好ましい。例えば、通常、固定化酵素、アフィニティークロマトグラフィーで用いられる抗体活性化法、固定法を用いる事ができる。活性化法を例示すると、ハロゲン化シアン法、過ヨウ素酸法、架橋試薬法、エボキシド法等が挙げられる。活性

化法は、中空系状全多孔体表面を修飾し、反応性に富んだ状態にして、リガンドのアミノ基、水酸基、カルボキシル基、チオール基等の活性基を有する求核反応基と置換および／または付加反応できれば良く、上記の例示に限定されるものではない。

本発明で言うリガンドとは、被吸着物質すなわち、血液中に含まれる物質で吸着材により吸着したい物質と選択的に相互作用を成し、中空系状全多孔体表面に被吸着物質を引き寄せ、吸着できる様にする物質であり、アミノ酸、ペプチド、蛋白質、抗原、抗体、補体、血液凝固系蛋白質、酵素、単糖、オリゴ糖、多糖、糖蛋白質、脂質、核酸、非蛋白有機化合物、無機物等を例示できるが、たとえ血液中に溶出したとしても抗原性、毒性の弱い物質である事が好ましく、また、血球と接触した際、赤血球を溶血したり、白血球を感作したり、血小板と反応して粘着および／または凝集させたりしないものが好ましい。これらの事を考慮すると、リガンドとして好ましいのは、分子

量 10^{-4} 以下のアミノ酸、ペプチド、蛋白質、糖蛋白質、更に好ましくは、分子量 10^3 以下のアミノ酸、ペプチド；単糖、オリゴ糖、多糖；脂質、核酸、非蛋白有機化合物、無機物等である。

更に具体的なリガンドを例示する。

全身性エリテマトーデス治療用としては、抗核抗体、抗DNA抗体の吸着除去用に、アデニン、グアニン、シトシン、ウラシル、チミン等のモノ、ジ、トリヌクレオチドのホモポリマーまたはコポリマー、天然に存在するDNA、RNA等の核酸を用いることができる。また、血中に存在するDNA、RNA、ENAの吸着除去用にアクチノマイシンの様な塩基性化合物を用いる事ができる。慢性関節リウマチ、悪性腫瘍、全身性エリテマトーデス等免疫複合体病と呼ばれる疾患群の治療用としては、免疫複合体の吸着除去用に疎水性化合物を用いる事が出来る。重症筋無力症、多発性硬化症、慢性関節リウマチ等自己免疫疾患と呼ばれる疾患群の治療用としては、自己抗体の吸着除去用に疎水性化合物を用いる事ができる。高

脂血症治療用としては、低比重リポ蛋白質、超低比重リポ蛋白質の吸着除去用にヘパリン、デキストラン硫酸等の酸性多糖類やポリビニル硫酸、ポリアクリル酸等の合成ポリアニオンに代表されるポリアニオンを用いることができる。

本発明に用いる事ができるリガンドは、以上の例示に限定されるものではなく、また、2種類以上のリガンドを固定しても良いし、また、リガンドを固定した中空糸状多孔体を2種類以上用いても良い。

上記したリガンドのうち、疎水性化合物とポリアニオンについて更に詳しく述べる。

本発明で言う疎水性化合物とは、対生理食塩水溶解度 100 ミリモル/d \pm 以下(25℃)、より好ましくは 30 ミリモル/d \pm 以下の化合物をいう。対生理食塩水溶解度が 100 ミリモル/d \pm より大きい化合物は、親水性が高くなりすぎ、自己抗体、免疫複合体に対する親和性が低下する結果、吸着能が極端に低下する。また、より親水的なアルブミンに対する親和力が生じて、アルブ

ミンをも非特異的に吸着するようになり好ましくない。

疎水性化合物の中では、少なくとも1つの芳香族環を有する化合物が、特に好ましい結果を与える。芳香族環とは、芳香族性を持った環状化合物を意味し、いずれも有用に用い得るが、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン等のベンゼン系芳香族環、ビリジン、キノリン、アクリジン、イソキノリン、フェナントリジン等の含窒素6員環、インドール、カルバゾール、イソインドール、インドリジン、ボルフィリン、2、3、2'、3'-ピロピロール等の含窒素5員環、ビラジン、ビリミジン、sym-トリアジン、sym-テトラジン、キナゾリン、1、5-ナフチリジン、プテリジン、フェナジン等の多価含窒素6員環、ピラゾール、イミナゾール、1、2、4-トリアゾール、1、2、3-トリアゾール、テトラゾール、ベンズイミナゾール、イミダゾール、プリン等の多価含窒素5員環、ノルハルマン環、ペリミジン環、ペンゾフラン、イソペンゾフ

ラン、ジペンゾフラン等の含酸素芳香族環、ペンドチオフエン、チエノチオフエン、チエピン等の含イオウ芳香族環、オキサゾール、イソオキサゾール、1、2、5-オキサジアゾール、ベンズオキサゾール等の含酸素複素芳香環、チアゾール、イソチアゾール、1、3、4-チアジアゾール、ペンゾチアゾール等の含イオウ複素芳香環などの芳香族環およびその誘導体を少なくとも1つ有する疎水性低分子有機化合物が好ましい結果を与える。中でもトリプタミン等のインドール環を含む化合物は、特に好ましい結果を与える。これは自己抗体、免疫複合体と該化合物の結合において、該化合物の疎水性と分子剛直性が有効に作用している結果と解釈できるものである。

また、本発明者らは、より安全に実用に供することができ、安価な疎水性化合物を求めて鋭意研究の結果、疎水性アミノ酸およびその誘導体が極めて高率かつ特異的に自己抗体、免疫複合体を吸着、除去することを見出した。

疎水性アミノ酸およびその誘導体とは、T a n

ford, Nozaki (J. Am. Chem. Soc., 184 4240 (1962), J. Biol. Chem. 246 2211 (1971)) [タンフォード、ノザキ (ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティ・184, 4240 (1962), ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリイ 246, 2211 (1971))] により定義された疎水性尺度でみて、 1500 cal/mol 以上のアミノ酸およびその誘導体で、対生理食塩水溶解度 100 ミリモル/d 以下の化合物を意味する。例えば、リジン、バリン、ロイシン、チロシン、フェニルアラニン、イソロイシン、トリプトファンおよびその誘導体等である。これらの疎水性アミノ酸およびその誘導体の中では、トリプトファンおよびその誘導体、フェニルアラニンおよびその誘導体が特に良好な結果を与える。また、アミノ酸は β 、 δ の立体配座を特に限定することなく使用することができる。

本発明の疎水性化合物は、分子量1万以下、よ

リマレイン酸、ポリフマル酸およびこれらの誘導体等が挙げられ、スチレン系合成 リアニオンとしてポリスチレンスルホン酸、ポリスチレンリン酸等が挙げられ、ペプチド系ポリアニオンとしてポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸等が挙げられ、核酸系ポリアニオンとしてポリU、ポリA等が挙げられ、合成系ポリアニオンとしてポリリン酸エステル、ポリ α メチルスチレンスルホン酸、スチレン-メタクリル酸共重合体等が挙げられ、多糖系ポリアニオンとして、ヘパリン、デキストラン硫酸、コンドロイチン硫酸、アルギン酸、ペクチン、ヒアルロン酸、およびこれらの誘導体等が挙げられる。本発明で言うポリアニオンは、上記した例示に限定されるものではない。

被吸着物質である低比重リボ蛋白質、超低比重リボ蛋白質は直径が 200 から 800 \AA という大きな分子である為、前記した様な分子量のポリアニオンをリガンドとして使用する必要がある。低分子量のアニオンでは低比重リボ蛋白質および超低比重リボ蛋白質の吸着能力が充分でなくなる事

り好ましくは分子量 1000 以下のものが好ましい。これによりプロテインS (分子量 42000) のような天然高分子に比較して固定化時の取扱い、固定化後の保存も容易に行えるものである。また、当該物質が中空系状全多孔体から溶出した場合にも、分子量1万以下の疎水性化合物は、生体に対する抗原性が無視できるほど小さく安全であり、滅菌操作も容易に行えるものである。

本発明で言うポリアニオンとは、重量平均分子量が 600 以上であり、体液中で負電荷を示すスルホン酸基、カルボキシル基、リン酸基等の官能基をその分子中に持つポリマーを言う。ポリマーの形態としては鎖状高分子である事が好ましい。また分子量は 600 から 10^7 が好ましく、 1000 から 5×10^6 が更に好ましく、 2000 から 10^6 が望ましい。

ポリアニオンを例示すると、ビニル系合成ポリアニオンとしてポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルスルホン酸、ポリビニル硫酸、ポリ

がある。ポリアニオンは、分子量 300 当りに少なくとも1つの負電荷を示す官能基を持つ事が好ましく、分子量 200 当りに1つの官能基を持つ事が更に好ましく、分子量 50 から 150 当りに1つの官能基を持つ事が望ましい。ここで言う分子量は負電荷を示す官能基の分子量も含む。

以上述べて来た被吸着物質と相互作用を成すリガンドは中空系状全多孔体の全表面に実質上均一に固定されていれば良く、多少の固定むらがあってもかまわない。また、部分的に固定されていない部分があっても、全体から見て殆ど影響の無い程度であればかまわない。

また、本発明全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体の内面に血小板粘着抑制、血液凝固抑制の処理を施す事は更に好ましい結果を与える。

中空系全多孔体を容器に組込む方法としては、中空系型人工腎臓等の公知の方法が利用でき、鋳込成型法、遠心成型法等が利用できる。

本発明の全血処理用吸着器は、血液導入口、血液導出口、血液導入口と血液導出口との間を連結

する血液回路、血液導入口と血液導出口との間に設置され、血液回路が全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体内面に連通する様にされた全血処理用吸着器および血液導入口と該全血処理用吸着器との間に設置された血液輸送手段を有することを特徴とする全血処理用吸着器装置として使用できる。

また血液導入口、血液導出口、血液導入口と血液導出口との間を連結する血液回路、血液導入口と血液導出口との間に設置され、血液回路が全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体内面に連通する様にされた全血処理用吸着器、該全血処理用吸着器の全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体外面を全血処理用吸着器と血液導出口との間を結ぶ血液回路に連通させる血漿回路、血液回路に設置された血液輸送手段、および血漿回路に設置された血液輸送手段を主要部とすることを特徴とする全血処理用吸着器装置としても使用できる。

すなわち、患者の血液が全血処理用吸着器の全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体内面に導入

送られる。全血処理用吸着器3内において血液は全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体内面に送られ内面から中空系状全多孔体の細孔部に細孔径より小さい血漿成分が流出していき、中空系状全多孔体外面と外筒内側の空隙に貯留され、その後吸着器下流の中空系全多孔体部位で該血漿は中空系全多孔体外面より内面に流入し、中空系全多孔体内面を流下してきた濃厚血球成分と合流する。この過程で全血処理用吸着器の中空系全多孔体に固定されているリガンドに被吸着物質（悪性物質）が吸着され、被吸着物質を吸着された血液が血液導出口5から導出される。全血処理用吸着器内の中空系全多孔体を模式的に示したものが第3図であるが、全血処理用中空系全多孔体4は、その中空系内面6と外面7および細孔部8全体にリガンド9が固定されており、血漿が細孔部8を通過する間に被吸着物質（悪性物質）とリガンド9が相互作用を成し、被吸着物質が吸着される。

第2図は、本発明全血処理用吸着器装置の別な例を示す断面模式図であるが、血液は血液導入口1

され、全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体内面から細孔部に移動した被吸着物質が膜に固定されたリガンドと相互作用を成し、吸着された血漿成分は吸着器下流の中空系状全多孔体外面から中空系状全多孔体内面に流入し、中空系状全多孔体の中空部を流れる血球成分濃厚液と混合され、容器外に導出されるという使い方に適した吸着装置として使用されるのである。また外筒容器に開口部を設け中空系状全多孔体内面から外面に流出した、被吸着物質（悪性物質）が吸着除去された血漿成分を容器外に取り出し、吸着器の血液出口より排出された濃厚血球成分と混合するという使い方に適した吸着装置として使用される。

以下、図面を用い、本発明を説明する。

第1図は本発明全血処理用吸着器装置の1例を示す模式図であり、第2図は他の例を示す模式図であり、第3図は本発明全血処理用吸着器内の中空系状全多孔体1本を示す断面模式図である。

第1図において血液は血液導入口1から導入され、血液輸送手段2により全血処理用吸着器3に

から導入され、血液輸送手段2により全血処理用吸着器3に送られる。全血処理用吸着器3において血液は全血処理用吸着器中空系全多孔体4の内面に送られ、血漿成分が内面から膜を通して全血処理用吸着器中空系全多孔体の外面に送られる。この過程で被吸着物質（悪性物質）は膜中のリガンドと相互作用を成し、吸着される。被吸着物質を吸着除去された血漿は血液輸送手段10により血液導出口5の方向に送られ、全血と合流した後、血液導出口5より導出される。

以上、本発明の全血処理用吸着器および吸着装置について述べて来たが、以下実施例により、本発明を更に具体的に説明する。

（実施例）

（実施例1）

高密度ポリエチレン（密度0.968g/cm³、MI値5.5、商品名ハイゼックス2208J）を、外径35mm、内径27mmの円形二重紡口を用いて中空系に紡糸した。ポリマー押出量16g/min、紡糸巻き取り速度200m/

min. 紡口温度150℃で行なった。得られた中空糸を115℃で2時間アニール処理した後、送りロールの回転数を調整し、延伸区間200mm、室温で1.33倍に冷延伸し、さらに3段の熱延伸を第1段78℃、3倍、第2段95℃、1.28倍、第3段98℃、1.14倍の温度および延伸倍率で行ない未延伸糸に対して総延伸量が480%になるようにした。

ポリエチレンビニルアルコール(ソアノールZ日本合成化学社製)の、70%エタノール水溶液に0.9重量%での溶解液に、得られたポリエチレン中空糸を浸漬し、50℃で5分放置後取り出し、55℃で1.5時間乾燥した。得られたポリエチレン中空糸状全多孔体は内径340μm、外径440μm、膜厚50μm、平均孔径0.3μm、表面積21m²/gのものであった。この様にして製造した長さ25cmの中空糸状全多孔体2000本をアセトン500mL、エピクロヒドリン390mL、40重量%NaOH90mLの混合溶液中に浸漬し、30℃で超音波をかけな

が5時間反応させた。この後アセトンで洗浄し、蒸留水で洗浄してエポキシ活性化ポリエチレン中空糸状全多孔体を得た。

該エポキシ活性化ポリエチレン中空糸状全多孔体をトリブトファン10.20gを含む0.1M炭酸ナトリウムバッファー(pH9.8)1000mL中に浸漬した。50℃で24時間、超音波をかけながら固定化反応を行なった。この後充分水洗して全血処理用吸着材を得た。リガンドとして固定化されたトリブトファンの量は360μmol/g(乾燥重量)であった。上記の様にして得られた全血処理用吸着材を乾燥した後、ポリカーボネート製容器内に両端をウレタン接着材で遠心成型固定し、両端を切断した後、ノズルを形成し、第4図に示す様な全血処理用吸着器を製作した。全血処理用吸着器中空糸状全多孔体の有効長は255mmであり、L/D²=2206mm⁻¹であった。

この全血処理用吸着器を用い第2図に示す全血処理用吸着装置を組み立てた。

慢性関節リウマチ患者由来のヘパリン加全血を血液導入口1より導入し、ポンプ2により全血処理用吸着器3に50mL/分で送った。全血処理用吸着器中空糸状全多孔体4で血漿を濾過し、ポンプ10により血漿を血液導出口方向に送り、全血処理用吸着器3から導出されて来る血球成分に富む血液と合流させ、血液導出口5から取り出した。ポンプ10の流量はポンプ2の流量の半ととした。

循環中、凝血、溶血は見られず、安定した循環が行なえた。

処理前の血液(血漿)および全血処理用吸着器で濾過された血漿(循環30分後)中のリウマチ因子と免疫複合体を測定した。リウマチ因子は受身感作血球凝集テスト法(RAHAテスト、富士臓器製薬(株)製)、免疫複合体は、ラジセル(Rajicelli)法にて測定した。

その結果、リウマチ因子は処理前が1280であったのに対し、濾過後では320、免疫複合体は処理前が120μg/mLであったのが28μ

g/mLに下がっていた。

また、処理前の全血の血小板濃度と血液導出口から得られた全血の血小板濃度を比較したところ処理前が34万/mm³であったのに対し、処理後は30万/mm³とあまり低下していなかった。

すなわち、全血を処理した時、血小板の損失が少ない状態で選択的に悪性物質(リウマチ因子、免疫複合体)を吸着除去できた。

(実施例2)

実施例1と同様にして得たエポキシ活性化ポリエチレン中空糸状全多孔体を使用し、30重量%のデキストラン硫酸水溶液でpH=13、50℃で24時間、反応させた。

リガンド固定後、充分水洗して、全血処理用吸着器を得た。該全血処理用吸着器を用い、第1図に示す全血処理用吸着装置を組み立て、以下の実験を行なった。

家族性高コレステロール血症患者由来のヘパリン加全血(ヘマトクリットHt=35%)を血液

導入口1より導入し、ポンプ2により50ml/分で全血処理用吸着器3に送った。全血を送り始めてから10分後には中空糸状全多孔体外側と外筒容器内側の空隙には淡黄色の血漿でほとんど置換されていた。さらに送血を続け、30分後の血液出口の総コレステロールを酵素法により測定した。家族性高コレステロール血症患者血液の場合、コレステロールは殆ど低比重リポ蛋白質に由来する。

その結果、総コレステロールは処理前が540mg/dlであったのに対し、濾過後では110mg/dlに下がっていた。

また、処理前全血と処理後全血の血小板濃度は、処理前が27万/mm³、処理後は25万/mm³とあまり低下していなかった。

すなわち、全血を処理した時、血小板の損失が少ない状態で選択的に悪性物質(コレステロール、低比重リポ蛋白質)を吸着除去できた。

(実施例3~4、比較例1)

高密度ポリエチレン(密度0.968g/cm³

m³、MI値5.5、商品名ハイセックス2208J)を、内径の異なる種々の円形二重紡口を用いて中空糸に紡糸した。ポリマー押出量16g/min、紡速は200~600m/min、紡口温度150℃で行なった。得られた種々の中空糸を115℃で2時間アニール処理した後、送りロールの回転数を調整し、延伸区間200mm、室温で1.33倍に冷延伸し、さらに3段の熱延伸を第1段78℃、第2段95℃、第3段98℃の温度で行ない未延伸糸に対して総延伸量が480%になるようにした。該延伸中空糸を115℃にて2分間の熱固定を行ないポリエチレン中空糸状全多孔体を得た。

実施例1と同様にして、ポリビニルアルコールコーティング、エポキシ活性化、リガンド固定化を行ない、全血用吸着器を得、第2図の装置に組込んだ。但しポンプ10を含む血漿回路を取りはずし、血漿出口から排出される血漿量およびリユーマチ因子を測定した。結果を一括して第1表に示す。

第1表に示すように、実施例3~4と比較例1の吸着器内中空糸状全多孔体表面積はほぼ同様であるにも拘らず、リユーマチ因子濃度は L/D^2 に逆比例し、排出血漿量は L/D^2 と正比例することより、血漿分離効率の高い $L/D^2 \geq 2000 \text{ mm}^{-1}$ の実施例3~4は比較例に比し非常に有効であった。

(発明の効果)

以上述べた様に、本発明の全血処理用吸着器および吸着装置を用いる事により、全血を直接吸着器に流しても血小板の粘着や血液凝固が起こり難い為、単純な血液回路で簡単な操作で血液中の悪性物質(被吸着物質)を吸着、除去できる様になった。また、ブライミングポリリウムを小さくできる為、患者の体外に取り出す血液量を少なくでき、安全な治療法とする事ができた。更にリガンドの選択、中空糸状全多孔体の孔径や細孔分布の選定により吸着選択性を良くする事ができるので、生体にとって有用な物質の非選択的吸着を少なくできる。本発明は、血液中の悪性物質の吸

第1表

| 実施例 | 中空糸内径(D, mm) | 糸径(L, mm) | L/D^2 (mm ⁻¹) | 吸着器内中空糸状全多孔体表面積(㎡) | 排出血漿量(ml/分) | リユーマチ因子濃度 |
|------|--------------|-----------|-----------------------------|--------------------|-------------|-----------|
| 3 | 0.340 | 250 | 2200 | 110 | 21 | 160 |
| 4 | 0.280 | 250 | 3200 | 100 | 27 | 80 |
| 比較例1 | 0.380 | 250 | 1700 | 120 | 11 | 640 |

糸状：血漿分離率50ml/min(Ht=35%)、リユーマチ因子濃度1280

着、血液中に悪性物質が滯留する疾患の治療に有用である。

本発明は全血を処理するのに有用であるが、血漿処理にも使える事は言うまでも無い。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明全血処理用吸着装置の1例を示す模式図。第2図は本発明全血処理用吸着装置の他の例を示す模式図。第3図は本発明全血処理用吸着器内の中空糸状全多孔体の構造を示す断面模式図。第4図は本発明全血処理用吸着器の1例を示す模式図。

1. 血液導入口
2. 血液輸送手段（ポンプ）
3. 全血処理用吸着器
4. 全血処理用吸着器内の中空糸状全多孔体
5. 血液導出口
6. 中空糸状全多孔体内面
7. 中空糸状全多孔体外面
8. 細孔部
9. リガンド

10. 血漿輸送手段（ポンプ）

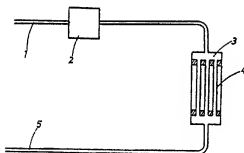
11. 血液導入口側ノズル

12. 血液導出口側ノズル

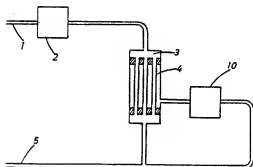
13. 血漿導出用ノズル

代理人 弁理士 佐々木 俊哲

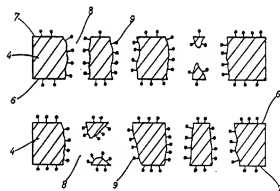
第 1 図



第 2 図



第 3 図



第 4 図

